UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER DE TOULOUSE

Année 1971 **N° 248**

RADIOTHERAPIE DES TUMEURS CEREBRALES PRIMITIVES SUS-TENTORIELLES

(A propos de 56 observations)

THÈSE

Pour le doctorat en médecine

Présentée et soutenue publiquement en décembre 1971

par

Pierre DEVILLE

Membres du Jury : M. P. MARQUES, Président

MM. A. BRU, H. REGIS, J. ESPAGNO, Assesseurs

A. GUILHEM, Suppléant

CEPADUES
29, boul. Carnot, 29
TOULOUSE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536520_0031

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER DE TOULOUSE

Année 1971 **N° 248**

RADIOTHERAPIE DES TUMEURS CEREBRALES PRIMITIVES SUS-TENTORIELLES

(A propos de 56 observations)

THÈSE

Pour le doctorat en médecine

Présentée et soutenue publiquement en décembre 1971

par

Pierre DEVILLE

Membres du Jury : M. P. MARQUES, Président

MM. A. BRU, H. REGIS, J. ESPAGNO, Assesseurs

A. GUILHEM, Suppléant

CEPADUES
29, boul. Carnot, 29
TOULOUSE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PAUL SABATIER

Président de l'Université	M. LARENG
1e Vice-Président	M. MATHIS
2e Vice-Président	M. MARTIN
3e Vice-Président	M. MOUNIQ

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-PURPAN	M. MONNIER	Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-RANGUEIL	M. ENJALBERT

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. CALVET	Doyen honoraire	M. LAZORTHES
Doyen honoraire	M. BRUSTIER		
Professeur honoraire	M. VALLOIS	Professeur honoraire	M. BOUISSET
Professeur honoraire	M. TAPIE	Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. DELAS	Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. RISER	Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. BUGNARD	Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	M. VINCENT		
Professeur honoraire	M. MOREL	Professeur honoraire	M. FABRE P.
		Professeur honoraire	M. JAHIER

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique	M. DARDENNE	Anatomie Pathologique	M. FABRE J.
		Anatomie Appliquée	.....
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.
Clinique Chirurgicale	M. FICAT	Bactériologie	Mme ENJALBERT
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES	Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT
		Biophysique Médicale B	M. BRU
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMOUD	Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL
		Chimie Biologique	M. VALDIGUIE
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	M. PASQUIE	Electro-Radiologie	M. MARQUES
		Embryologie Générale	M. BROUSSY J.
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologique	M.	Hématologie	M. RUFFIE J.
		Histologie	M. BIMES
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	M. DENARD
			M. DENARD
Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques	M. BAZEX	Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER
		Immunologie	M. DUCOS
Clinique des maladies des voies urinaires	M. LHEZ	Médecine Légale et Médecine du Travail	M. PLANQUES
Clinique des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Pathologie Chirurgicale	M. DA BRIN
		Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	M. BOULARD
Clinique Médicale Infantile et Puériculture	M. SOREL		
		Pathologie Médicale	M. RIBAUT
Clinique Médicale de la première enfance	M.	Physiologie	M. LAPORTE Y.
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES	Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISSET
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GERAUD	Séméiologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE J.
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Thérapeutique	M. DARNAUD
Clinique Odonto-Stomatologique	M. CADENAT		
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI		
Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillofaciale	M. CALVET		

Clinique de Pneumo-Phtisiologie	M. DELAUDE		
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE R.		
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES		
Anatomie	M. BASTIDE		

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. BOUISSOU	Oto-Rhino-Laryngologie	M. CLAUX
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Physiologie	M. MONTASTRUC
		Physiologie	M. BESSOU
Chirurgie Générale	M. GEDEON	Pneumo-Phtisiologie	M. MIGUERES
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM		
Histologie et Embryologie	M. PLANEL		
Médecine Générale	M. RASCOL		

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE J.	Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG	Médecine Générale	M. ARLET
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE	Pédiatrie	M. DALOUS
Carcinologie	M. ESTRADE	Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO J.
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Psychiatrie	M. GAYRAL
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC
Electro-Radiologie	M. PONS	Pédiatrie	M. REGNIER
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Médecine Générale	M. RIBET

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogénèse	JUSKIEWENSKI	Médecine du travail	M. PUJOL M.
Anesthésiologie	M. VIRENQUE	Nephrologie	M. CONTE J.
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER	Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.
Biophysique	M. REGIS	Orthopédie, Traumatologie,	
BIOPHYSIQUE	M. GUIRAUD R.	Chirurgie plastique	M. UTHEZA G.
Cardiologie	M. BOUNHOURE	Parasitologie	M. LARROUY
Chirurgie Générale	M. ESCAT J.	Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Pneumo-Phtisiologie	M. ALBAREDE
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Pneumo-Phtisiologie	M. JOVER
		Physiologie	M. GERAL J.P.
Dermatologie, Vénéréologie	M. DUPRE	Physiologie	M. PAGES B.
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER	Radiologie	M. COMBES P.
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	SOLEILHAVOUP	Rhumatologie	M. FOURNIE A.
		Thérapeutique, Réanimation Médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	M. SALVADOR M.
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	M. BIERME R.	Urologie	M. PONTONNIER F.
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES		
Médecine Interne	M. FEDOU R.		
Médecine Interne	M. LE TALLEC		
Médecine Légale	M. GREZES-RUEFF		

AGREGES

Chirurgie	M. GAUBERT	Ophtalmologie	M. BEC

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES
Pathologie Chirurgicale	M. DIEULAFE	Obstétrique	M. ESPAGNO G.

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Psychiatrie	M. LABOUCARIE

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université	M. PRINEAU J.P.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA GRAND'MERE

A MA MERE

A MA FEMME

A MES BEAUX PARENTS

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE MARQUES

Professeur d'Electro-Radiologie

Directeur du C. R. A. C. de TOULOUSE

Chevalier de la Légion d'Honneur

Pour le grand honneur qu'il nous fait en acceptant de présider notre jury et pour l'accueil qu'il nous a toujours réservé au Centre-Anticancéreux.

A NOTRE JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDRE BRU

Professeur de Biophysique Médicale.

Electro-Radiologiste des Hôpitaux.

Sous-Directeur du C. R. A. C.

Vous avez été un Maître bienveillant, vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRI REGIS

Maître de Conférences Agrégé de Biophysique.

Biologiste des Hôpitaux.

Chef de Service de RADIOTHERAPIE au C. R. A. C.

Vous avez inspiré ce travail pour lequel vous avez apporté une aide précieuse. Durant notre séjour au C. R. A. C., vous nous avez fait quotidiennement bénéficier de votre expérience de Radiothérapeute.

Nous sommes heureux de vous exprimer notre reconnaissance et notre très respectueuse amitié.

MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES ESPAGNO

Professeur de Neuro-Chirurgie.

Chirurgien des hôpitaux.

Vous nous faites l'honneur de siéger à notre Jury.

Nous vous assurons de notre gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDRE GUILHEM

Professeur d'HISTOLOGIE et d'EMBRYOLOGIE

Vous avez accepté de siéger dans ce Jury de Thèse.

Permettez-nous de vous exprimer notre respectueuse reconnaissance.

AUX MEDECINS DU CENTRE ANTICANCEREUX DE TOULOUSE

MONSIEUR LE DOCTEUR P. PINEL

Vous nous avez accueillli dans votre service où vous nous avez fait profiter de votre expérience et de votre profond sens clinique.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. F. COMBES

en témoignage de ma profonde admiration.

MONSIEUR LE DOCTEUR M. CARTON

et MONSIEUR LE DOCTEUR A. FOURNIER

Médecins Chefs de Service au C. R. A. C.

MADEMOISELLE LE DOCTEUR M. LUCOT

MONSIEUR LE DOCTEUR A. NAJA

Médecins-Adjoints au C. R. A. C.

MADEMOISELLE LE DOCTEUR A. PONS

MONSIEUR LE DOCTEUR J. DOUCHEZ

Médecins-Assistants au C. R. A. C.

A MES AMIS MEDECINS - RESIDENTS

MADAME LE DOCTEUR LAGENTE

Les DOCTEURS :
- Bernard COUDERC
- Jean-Pierre DUPEYRON
- Bruno MARTINEL
- Jean-François RIBOT
- Patrice DARNAULT

Je remercie Monsieur Alain GUIRAUD pour la part qu'il a prise à l'illustration de ce travail.

Je remercie les LABORATOIRES ANDRE GUERBET.

S O M M A I R E

INTRODUCTION : 1

CHAPITRE I : HISTOGENESE DU TISSU NERVEUX : . 5

CHAPITRE II: CLASSIFICATION DES TUMEURS CEREBRALES : 9

CHAPITRE III:EFFET DES RADIATIONS IONISANTES SUR LE TISSU CEREBRAL ET SA TOLERANCE A L'IRRADIATION : 15

CHAPITRE IV: TRAITEMENT DES TUMEURS CEREBRALES : 27

A - LES INDICATIONS : 30

B - LES TECHNIQUES : 36

C - LA RADIOTHERAPIE : 38

CHAPITRE V : RESULTATS THERAPEUTIQUES : 47

CONCLUSION : 55

BIBLIOGRAPHIE : 61

INTRODUCTION

Il s'agit d'un sujet de synthèse dont l'écueil réside dans le caractère dispersé, fragmentaire, confus, voire contradictoire des données de la littérature concernant les bases histopathologiques et radiologiques, le potentiel évolutif et l'extension anatomique des lésions.

Quant au pronostic, il reflète surtout la faible radiosensibilité cellulaire de ces cancers et la mortalité opératoire élevée. Pourtant, ces tumeurs évoluant dans un cadre anatomique bien défini, ne métastasiant qu'exceptionnellement en dehors du système nerveux-central, se prêtent parfaitement, d'un point de vue balistique aux techniques d'irradiation externe.

Aussi, dans l'état actuel de nos essais thérapeutiques, le seul espoir d'améliorer les résultats thérapeutiques réside, selon nous, dans un meilleur partage des indications respectives de la chirurgie, de la radiothérapie ou de leur association.

PREMIER CHAPITRE

HISTOGENESE

L'histogénèse du tissu nerveux commence dès la fermeture du tube neural.

Les cellules médullo-épithéliales bordant la lumière du tube vont voir leur morphologie se modifier et on distingue dès ce stade :

- *Les spongioblastes primaires* de de CASTRO.

- *Les cellules germinales* de HISS, cellules totipotentes, à descendance gliale et neuronale. TABLEAU I.

Le spongioblaste primaire de de CASTRO va donner naissance aux *épendymoblastes* et aux *glioblastes* que l'on qualifie de polaires. Ces cellules sont pourvues de prolongements effilés très grêles. Ces prolongements peuvent être unilatéraux et dirigés vers la limitante externe du tube neural : ce sont les *glioblastes unipolaires*. Ils peuvent être opposés : ce sont les *glioblastes bipolaires*.

Les expansions du *glioblaste* sont souvent ramifiées ; l'enchevêtrement de ces ramifications donne au tissu de soutien médullaire un aspect réticulé et spongieux, d'où le nom de *neurosponge*.

Les interstices du *neurosponge* sont habités dans la région moyenne de la paroi du tube neural par

les "cellules indifférentes" de SHAPER ou les *Médulloblastes* de BAILEY et CUSHING.

Les *médulloblastes*, bipotents, n'existent que dans le cervelet embryonnaire : nés dans le toît du 4 ème ventricule, ils se multiplient et émigrent à la surface du cervelet. De là, ces cellules descendent dans l'écorce cérébelleuse où elles se transforment, les unes en *neurocytes*, les autres en *gliocytes* du cortex cérébelleux.

On classe dans la *névroglie* les cellules de la *microglie*. Ces cellules ne sont pas d'origine nerveuse, mais d'origine mésenchymateuse : ce sont des éléments macrophagiques du système histiocytaire, à localisation nerveuse, amenés dans le Système Nerveux Central par les vaisseaux.

Le TABLEAU II indique la généalogie des éléments neuro axiaux et leur différenciation maligne.

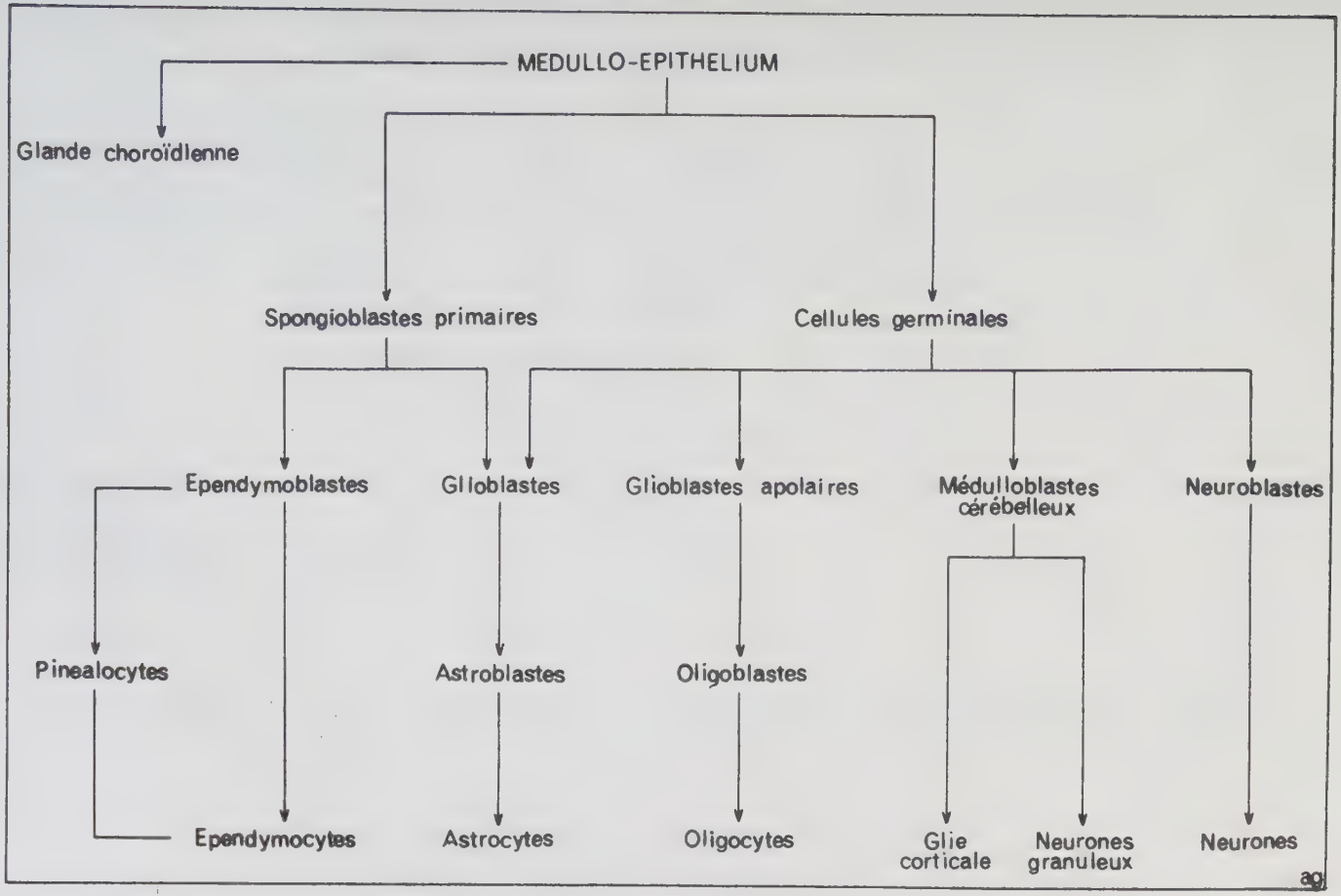


TABLEAU I

HISTOGENESE du TISSU NERVEUX (d'après MASSON)

TUMEURS A SOUCHE EMBRYONNAIRE

Souche totipotente : Médullo-épithélium → médullo-épithéliome
Souche bipotente : Médulloblastes → médulloblastomes
Souche unipotente : Spongioblastes primaires → Spongioblastomes
Souche glio-épendymaire : neurosponge glio-épendymaire → épendymogliomes
Souche gliale pure : oligodendroblastes → Oligodendrogliomes
glioblastes polaires → glioblastomes polaires
Astroblastes → Astroblastomes

TUMEURS A SOUCHE ADULTE.

Astrocytes → Astrocytomes
glioblastomes multiformes

Souches glandulaires

plexus choroïdes → papillomes et épithéliomas
glande pinéale → pinéalomes

TABLEAU II : GENEALOGIE DES ELEMENTS NEURO AXIAUX ET LEUR DIFFERENCIATION MALIGNE

DEUXIEME CHAPITRE

CLASSIFICATION DES TUMEURS CEREBRALES

Un problème important de classification existe à l'intérieur du groupe des Tumeurs intracrâniennes primitives.

En effet, à la difficulté d'ordre terminologique (le même vocable désignant des tumeurs diverses) s'ajoutent des difficultés d'interprétation anatomopathologique. Par ailleurs, le polymorphisme cellulaire est un des caractères majeurs de la plupart des tumeurs intracrâniennes.

Deux classifications furent pendant longtemps les plus courantes.

A. - LA CLASSIFICATION DE BAILEY ET CUSHING.

Elle est fondée sur le schéma de l'histogénèse du tissu nerveux. Le diagnostic histologique consiste à déterminer dans une tumeur nerveuse le type cellulaire anormal dominant et à le désigner par un terme dérivé du type cellulaire normal auquel il s'apparente.

B. - LA CLASSIFICATION DE KERNOHAN.

Elle se base sur le degré de dédifférenciation cellulaire vers l'anaplasie lors de la transformation maligne des cellules nerveuses.

KERNOHAN fit une tentative pour exprimer la malignité des tumeurs épithéliales en quatre *grades* :

- le *grade* I répondant à la forme bénigne, le *grade* IV à la forme cytologiquement la plus maligne qui, dans le cas particulier des tumeurs astrocytaires, aboutit à l'image du glioblastome multiforme.

Les quatre types de cellules cérébrales donneront quatre types de tumeurs. Tous les intermédiaires existent dans chaque type et la subdivision en quatre grades indique donc le degré d'anaplasie.

C. - D'AUTRES CLASSIFICATIONS

existent dans les pays de langue Espagnole et Portugaise, tout particulièrement le système de HORTEGA que POLAK (1.966) a récemment rappelé.

D. - L'INTERNATIONAL UNION of PATHOLOGY SOCIETY et L'U. I. C. C.

ont donné une classification qui, en fait n'est qu'une énumération des tumeurs cérébrales TABLEAU 3.

E. Nous retiendrons surtout les classifications proposées par ZÜLCH -TABLEAU 4- fondées sur la potentialité évolutive et le pronostic post-opératoire des tumeurs.

Cellules nerveuses

Ganglioneurome, Gangliocytome, Gangliogliome *
Ganglioneuroblastome
Ganglioneurome malin, Gangliocytome malin, Gangliogliome malin *
Sympathicogoniome
Sympathicoblastome, Neuroblastome *

Neuroépithélium

Ependymome (Epithélial, Papillaire, Cellulaire)
Ependymome malin, Ependymoblastome *
Papillome du plexus choroïde
Neuroéptihéliome olfactif

Oeil

Médulloépithéliome de l'épithélium ciliaire
Diktyome
Neuroépithéliome
Rétinoblastome avec ou sans images en rosettes.

Glie

Astrocytome (fibrillaire, protoplasmique)
Astrocytome du nez, Gliome du nez *
Oligodendrogliome
Glioblastome multiforme
Spongioblastome polaire
Médulloblastome

5. *Nerfs crâniens et périphériques*

Neurinome, Schwannome *
Neurofibrome
Neurinome malin, Schwannome malin, malin *

6. *Méninges*

Méningiome (Epithelioïde, Méningothéliomateux, Endothéliomateux)
Méningiome (fibroblastique, fibromateux)
Méningiome psammomateux

7. *Structures vasculaires du Système Nerveux Central*

Méningiome du cervelet.
Maladie de Von HIPPEL-LINDAU

8. *Paraganglion*

Tumeur du glomus carotidien

*9. *Glande Pinéale*

Pinéalome

10. *Hypohyse*

Adénome chromophobe
Adénome oxyphile, Adénome eosinophile *
Adénome basophile
Cranio-pharyngiome
Carcinome chromophobe

* Synonymes

TABLEAU III : CLASSIFICATION DE L'U. I. C. C.

DEGRE DE MALIGNITE	SURVIE APRES EXERESE	TUMEURS	
		Extracérébrales	*Cérébrales*
GRADE I Bénin.	Guérison ou survie de 5 ans et plus.	NEURINOMES. MENINGIOMES. ADENOMES PITUITAIRES. CRANIO PHARYNGIOMES.	GANGLIOCYTOMES temporo-basaux. EPENDYMOMES DES VENTRICULES. PAPILLOMES (PLEXUS). SPONGIOBLASTOMES. ANGIOBLASTOMES.
GRADE II Semi-bénin.	Survie post-opératoire. 3 à 5 ans.	ADENOMES PITUITAIRES. POLYMORPHES	GANGLIOCYTOMES autres localisations. EPENDYMOMES. ASTROCYTOMES ISOMORPHES. QLIGODENDROGLIOMES ISOMORPHES. PINEALOMES ANISOMORPHES.
GRADE III Semi-malin.	Survie post-opératoire. 2 à 3 ans.	MENINGIOMES POLYMITOTIQUES. NEURINOMES POLYMITOTIQUES.	GANGLIOCYTOMES POLYMORPHES. EPENDYMOMES POLYMORPHES. ASTROCYTOMES POLYMORPHES. OLIGODENDROGLIOMES POLYMORPHES. PINEALOMES POLYMORPHES.
GRADE IV Malin.	Survie post-opératoire. 6 à 15 mois.	SARCOMES.	GLIOBLASTOMES. MEDULLOBLASTOMES. SARCOMES PRIMITIFS.

TABLEAU IV : CLASSIFICATION DES TUMEURS CEREBRALES ET LEUR DIFFERENT DEGRE DE MALIGNITE (ZÜLCH)

Elles s'inspirent de la classification de KERNOHAN dont les quatre GRADES correspondent à l'habitude traditionnelle de désigner une tumeur par ses caractères bénins, semi-bénins, semi-malins et malins.

... *Le partage* de nos malades a été fait selon cette classification qui a, par ailleurs, le mérite d'être plus facilement utilisable a postériori lorsque les examens anatomo-pathologiques ont été effectués par des laboratoires différents.

TROISIEME CHAPITRE

EFFET DES RADIATIONS IONISANTES SUR LE TISSU CEREBRAL ET SA TOLERANCE A L'IRRADIATION

- Les tumeurs intracrâniennes, et, tout particulièrement les *glioblastomes*, sont des tumeurs volumineuses, molles, granuleuses, parsemées de plages hémorragiques et de plages nécrotiques qui sont la conséquence de l'oblitération des vaisseaux par la prolifération cellulaire endothéliale.

- L'étude histologique de telles tumeurs met en évidence une richesse et un polymorphisme cellulaires extrêmes, ainsi qu'une *angiogénèse* intense avec production de *bouquets angiomateux* auxquels PENFIELD accorde une grande importance diagnostique.

- Ces caractères expliquent l'accroissement rapide de la tumeur en une masse irrégulière aux limites mal définies. Le *glioblastome* envahit souvent une grande partie des hémisphères, les méninges et diffuse à travers la ligne médiane, provoquant des distorsions marquées du système ventriculaire.

Le traitement radiothérapique des tumeurs cérébrales suppose donc, nous y reviendrons plus loin,

l'irradiation d'un volume important de tissu nerveux.

Il apparaît donc intéressant d'envisager la réponse et la tolérance à l'irradiation des structures tumorales, péritumorales et du tissu sain.

1° - EFFETS DE L'IRRADIATION SUR LE TISSU NERVEUX NORMAL.

Il est difficile de déterminer avec précision les véritables effets des radiations ionisantes sur le cerveau de l'homme et les structures intracrâniennes par l'étude des réactions tissulaires que l'on observe chez des patients irradiés pour des tumeurs primitives intracrâniennes : chez ces sujets, le tissu nerveux périphérique est le siège de réactions *périfocales* plus ou moins intenses et se prête mal à une telle étude. Nous ne pouvons donc en dire que quelques mots. Il n'est possible d'envisager la tolérance du tissu cérébral que chez des individus dont le contenu crânien est présumé normal au moment où il est soumis à l'irradiation.

- De telles observations ne sont qu'occasionnelles, ce qui explique leur rareté dans la littérature et nos connaissances relèvent essentiellement de l'expérimentation animale. Chez l'homme il s'agit surtout de quelques études faites sur des sujets dont le cerveau était inclus dans le champ d'irradiation des tumeurs du cuir chevelu (18).

- Ces quelques observations, d'ailleurs critiquables, suggèrent que des doses uniques, de l'ordre de *2.400 à 3.000 rads* dépassent la dose de tolérance. Ces résultats rejoignent ceux observés chez l'animal.

Par ailleurs, les travaux de DUGGER et LOWENBERG-SCHARENBERG (34) ont illustré le danger de doses relativement élevées,(de l'ordre de *4.000 rads*) lorsque, même fractionnées, elles sont distribuées sur une période de quelques jours.

Toutes ces données sont imprécises et fragmentaires. L'impression est qu'il ne faut y attacher qu'une seule valeur indicative.

2° - EFFETS DE L'IRRADIATION SUR LE TISSU NERVEUX PERITUMORAL.

La plupart des auteurs désignent sous le nom de *tissu nerveux péritumoral* toutes les structures intracrâniennes situées à la périphérie de la zone tumorale et qui peuvent être le siège de remaniements dus, en particulier, à des modifications vasculaires et vasomotrices.

Cette définition est assez imprécise. En fait, elle correspond à des zones comprises dans le champ d'irradiation et au niveau desquelles des lésions de nécrose ont été rencontrées pour des doses inférieures à celles tolérées par un tissu nerveux normal.

A - PATHOGENIE DE LA NECROSE

Il ne semble pas que l'unanimité soit faite sur le mécanisme de la nécrose cérébrale. Pour les uns, (SCHALZ et HARDER 43 - 23), il s'agit d'un trouble de la perméabilité capillaire ayant pour origine la transformation *para-amyloïde* des vaisseaux, qui s'accompagne d'une modification précoce de la *glie*.

D'autres (WACHOWSKI et CHENAULT - 47) font intervenir l'hypothèse d'un processus d'auto-immunisation allergique, le premier trouble se produisant au niveau des gaines de *myéline* modifiées par une substance excrétée par les vaisseaux.

Cette *myéline* se comporterait alors comme un antigène provoquant la formation d'un anticorps antimyéline. Il s'agirait donc d'un processus d'auto-immunisation susceptible de se manifester au-delà des régions irradiées.

En tout état de cause, certains points ne sont pas éclairés.

Dans de nombreux cas, les malades ne présentent pas de nécrose, malgré l'administration de doses importantes. Le siège de la nécrose est la Substance Blanche qui paraît plus sensible à l'action des radiations. Toutefois, les altérations vasculaires, se retrouvent aussi bien au niveau de la Substance Blanche que de la Substance Grise. Quant au temps de latence dans l'apparition de la nécrose, il est très variable.

B - TABLEAU CLINIQUE

Dans sa forme typique, il serait assez évocateur, lorsqu'on a la notion d'une irradiation antérieure.

Après une période d'amélioration dont la durée, nous venons de le dire, est variable, (jamais inférieure à un an, mais parfois supérieure à cinq ans) de façon subite ou progressive se manifestent des troubles neurologiques en foyer, sans hypertension intracrânienne. Ces troubles relèvent du territoire intéressé par la nécrose, mais ils sont peu caractéristiques.

En réalité, le diagnostic différentiel entre *nécrose* et *récidive* est toujours délicat, d'autant que l'une et l'autre peuvent s'associer.

En tout état de cause, il s'agit, selon nous, d'une discussion d'ordre théorique, puisqu'il est admis, nous le verrons plus loin, qu'une tumeur déjà irradiée ne relève plus des agents physiques.

C - CONDITIONS D'APPARITION DE LA NECROSE

Elle s'observe, de façon constante, dans deux circonstances :

- l'administration de doses élevées, distribuées avec un étalement court. Nous y reviendrons.

- la *ré-irradiation*, même tardive, lors d'une reprise évolutive.

Les premiers travaux intéressants sur la tolé-

rance du tissu nerveux à l'irradiation sont ceux de BODEN (12).

Utilisant les courbes de STRANDQVIST, concernant la peau et se basant par ailleurs, sur les doses que le cerveau et la moëlle peuvent tolérer en 17 jours (3.700 à 4.000 R) il proposa les équivalents biologiques suivant pour le Système Nerveux Central:

3.650 R à 4.700 en 21 jours.
3.900 à 5.000 en 28 jours.
4.100 à 5.300 en 35 jours.
4.300 à 5.500 en 42 jours.
4.500 à 5.800 en 49 jours.
4.700 à 6.100 en 56 jours.

D'autres auteurs (MAC WHITTER et DOTT (40)) ont montré qu'une dose de 5.500 R distribuée en quatre semaines constitue la limite supérieure de tolérance.

Mais ce sont les travaux de LINDGREN qui, actuellement, font autorité.

Se référant à des examens *post-mortem* chez des sujets irradiés et tenant compte du diagramme de STRANDQVIST, il établit une correspondance Dose - Etalement que nous reproduisons ci-contre : TABLEAU N° 5.

- La droite supérieure correspond au niveau, au-dessus duquel l'apparition d'une nécrose est inévitable.

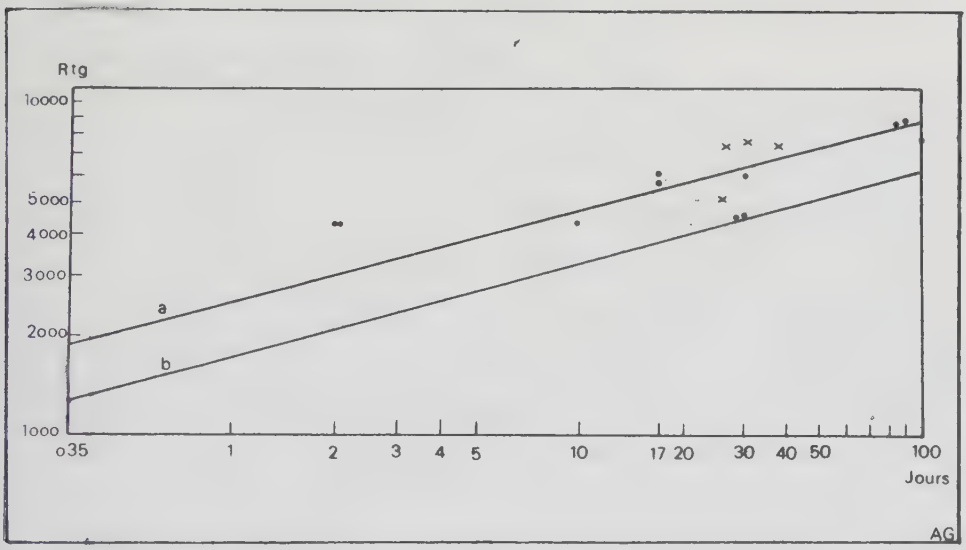


TABLEAU N° 5

Diagramme de STRANQVIST modifié par LINDGREN. Les points se rapportent aux cas de la littérature, les croix aux cas personnels.
La droite a correspond aux doses au-dessus desquelles l'apparition d'une nécrose est inévitable.
La droite b indique les doses les plus basses pour lesquelles une nécrose a été observée.

- La droite inférieure indique le niveau le plus bas pour lequel une nécrose a été observée.

- Les Doses sont évaluées en Roëntgen. Elles sont appréciées au centre de la région irradiée.

- L'analyse du travail de LINDGREN peut susciter certaines critiques:

. D'une part, ces observations ne portent que sur 17 cas. Parmi ceux-ci, les techniques d'irradiation étaient très différentes (voir le Tableau n° 6).

. D'autre part, les indications ont été très diverses (un cas de *Schizophrénie*).

. Par ailleurs, l'estimation des Doses n'a pu être qu'approximative.

. Enfin, le diagramme ne tient pas compte des dimensions du volume cible irradié : ce facteur a une importance certaine dans l'induction d'une nécrose.

Ces réserves faites, l'expérience montre que les données de LINDGREN sont en pratique vérifiées. Cet auteur a lui-même comparé ses courbes avec celles publiées par BODEN et ZIMAN et a noté que les doses de tolérance du cerveau, fixées par ces dernières de façon individuelle siègent en dessous de la limite supérieure de tolérance et se trouvent à l'intérieur de la zone où le risque de nécrose peut être accepté.

3° - EFFET DES RADIATIONS IONISANTES SUR LE TISSU TUMORAL.

Les études histopathologiques des tumeurs cérébrales irradiées ont montré avec une constance remarquable la présence de résidus tumoraux microscopiques.

BOUCHARD, en particulier, dans une étude portant sur 130 cas de *glioblastomes* irradiés à des doses de *6.500 à 7.500 rads* en sept à huit semaines a, dans tous les cas, retrouvé la présence de cellules tumorales (22).

Seul, LINDGREN, cite 10 observations parmi 71 cas de *glioblastomes* pour lesquelles la tumeur primitive semblait stérilisée.

D'une façon générale, l'irradiation des tumeurs cérébrales pose un problème radiobiologique :

- l'effet des Radiations Ionisantes se manifeste-t-il par une action directe sur la cellule cancéreuse, ou bien s'agit-il d'une action indirecte au niveau du tissu tumoral et péritumoral aboutissant à la nécrose et à la destruction de la néo-formation ?

La plupart des auteurs (14 - 34 - 53) s'accordent à penser que la seconde hypothèse est la plus vraisemblable, à quelques exceptions près : pour ZULCH (51), seuls les *médulloblastomes* et les *pinéalomes* présentent "in vitro" une radio sensibilité véritable.

AUTEUR ANNEE	DIAGNOSTIC	AGE	KV	C.D.A. mm	CHAMP cm	DOSE/ ETALEMENT	INTERVALLE TRAITEMENT MORT en mois
SCHOLZ et HSÜ 1938	SCHIZOPHRENIE "	26 32	180 180	0,67 CU 0,67 CU	8 × 15 8 × 15	4300 / 2 4300 / 2	17 19
WACHOWSKI et CHENAULT 1945	Glioblastome multiforme Astrocytome Carcinome colloïde	44 30 52	190-220 " " " "	1,56 CU 0,75 CU 0,75 CU	10 × 10 10 × 10 10 × 10	7758 / 105 8661 / 84 8809 / 87	7,5 15 18
PENNYBAKER et RUSSEL 1948	Ulcus rodens du cuir chevelu	58	230	1,3 CU	7 cm Ø	1885 / 1	vivant après exérèse nécrose
ZEMAN 1949	TUMEUR DU TRONC CEREBRAL	37	180	1 CU	irradiation pendulaire	6000 / 30	45
BODEN 1950	NEURINOME DE L'ACOUSTIQUE " "	38 43	250 250	1,65 CU 1,65 CU	19 × 31 19 × 31	6050 / 17 5860 / 17	19 15
FOLTZ, HOLYCKE et HEYL, 1953	E. O. A. BASO-CELLULAIRE DU CUIR CHEVELU	45	120	1 AI	25	1300 / 1	
ARNOLD, BAILEY et HARVEY, 1954	GLIOME DU TRONC CEREBRAL " " EPENDYMOME 4° VENTRICULE	- - -	400 400 23 Mev Rtg	- -	- -	4500 / 30 4500 / 30 4500 / 18	12 12 -
MALAMUD 1954	SARCOME DE LA REGION PARIETO-OCCIPITALE	37	1000	2,6 Pb	100	3573 / 25	44
DUGGER 1954	CARCINOME du cuir chevelu	54	150	1/2 CU	5 cm Ø	4300 / 10	27

TABLEAU N° 6 : RELEVE DES CAS DE LA LITTERATURE CONCERNANT LES RADIONECROSES DU CERVEAU VERIFIEES HISTOLOGIQUEMENT ET INDIQUANT LES DOSES DELIVREES.

En pratique, on peut affirmer que la radio sensibilité cellulaire des TUMEURS CEREBRALES aux doses compatibles avec une ralative intégrité du tissu péritumoral est faible. Néanmoins, les études récentes de survie, sont statistiquement significatives en faveur de l'irradiation post-opératoire (10).

. *Le glioblastome* est la plus maligne de toutes les tumeurs intracrâniennes et probablement la plus radio résistante, aussi bien "in vivo" qu'"in vitro".

. *Les astrocytomes* de grade intermédiaire semblent légèrement plus sensibles que les formes indifférenciées.

La remarque faite plus haut concernant les survies des malades irradiés s'applique aux *astrocytomes* et aux *glioblastomes* pour lesquels l'association radiochirurgicale est supérieure à la seule intervention.

. *Les oligodendrogliomes* dont la croissance est lente et les *oligodendroglioblastomes* dont la malignité est faible sont aussi des tumeurs peu radio sensibles.

. *Le médulloblastome*, comme nous l'avons souligné, est universellement reconnu comme la plus sensible de toutes les tumeurs intracrâniennes. Rappelons qu'on le rencontre essentiellement au niveau du cervelet chez l'enfant et que son évolution est particulière par sa tendance spontanément métastatique au niveau des espaces sous-arachnoïdiens et des ventricules cérébraux.

. *Le Pinéalome* : tous les auteurs s'accordent à lui reconnaître sa grande radio sensibilité. Il s'agit, en fait, d'une tumeur rare, dont le traitement est essen-

tiellement radiothérapique en raison de la mortalité opératoire élevée. Traitées par Radiothérapie seule, ces tumeurs seraient susceptibles de donner des survies à long terme dans un nombre important de cas. Pour notre part, nous n'en avons jamais rencontré.

. *Les Sarcomes* : ce sont des tumeurs dont le nombre d'observations publiées est relativement restreint. Il s'agit de tumeurs, non gliomateuses, d'origine mésenchymateuse et qui peuvent correspondre à différents types histopathologiques : fibro sarcomes, réticulo-sarcomes, sarcomes cérébelleux. Dans l'ensemble, ces tumeurs paraissent relativement radio sensibles : environ la moitié des malades irradiés sont en survie à cinq ans (10 - 20 - 51).

QUATRIEME CHAPITRE

TRAITEMENT DES TUMEURS CEREBRALES

Les modalités du traitement Radiothérapique des Tumeurs Cérébrales sont encore mal codifiées. Ceci constitue d'ailleurs une règle en thérapeutique lorsque les résultats obtenues sont médiocres. Au contraire, les indications respectives, de la chirurgie, de la radiothérapie ou, plus précisément, de leur association dans le cas de tumeurs malignes sont généralement bien définies.

Toutefois, nous dirons les réserves que l'on peut faire actuellement concernant la chirurgie d'exérèse dont les indications nous semblent mériter d'être reconsidérées.

- la seconde raison est que le danger encouru par le malade est pratiquement le même (en raison, notamment du risque hémorragique) que lors d'une exérèse.

- Par ailleurs, l'ablation chirurgicale diminue le nombre de cellules en état de prolifération ce qui met le malade dans des conditions plus favorables à une radiothérapie ultérieure.

- Enfin l'exérèse de la tumeur s'accompagne d'une *décompression*, favorisée de surcroît par le volet crânien. Toutefois, de l'avis même des chirurgiens, les médications anti-oedémateuses actuelles donnent, à elles seules, sur ce plan, des résultats inespérés.

- La chirurgie d'exérèse constitue le seul acte thérapeutique majeur vis à vis des tumeurs bénignes. En ce qui concerne les tumeurs malignes sus-tentorielles, le schéma classique est le suivant :

- le malade est opérable : il est soumis à l'intervention et, si son état le permet, il sera irradié.

C'est l'attitude classique radiochirurgicale.

- le malade n'est pas opérable : il est jugé perdu et n'est pratiquement jamais adressé au radiothérapeute. Des essais thérapeutiques récents justifient en partie cette attitude : des lots de malades porteurs de tumeurs cérébrales étendues soumis à des irradiations

menées à doses tassées sont tous rapidement décédés.

D'une façon générale, un malade jugé inopérable est considéré comme ne devant pas bénéficier d'une irradiation ; une attitude aussi systématique paraît actuellement discutable dans quelques cas précis que nous envisagerons plus loin.

2° - L'ASSOCIATION RADIO-CHIRURGICALE

Les indications résultent du grade et de l'état général du malade.

a) Le grade :

.- La totalité des auteurs est d'accord pour ne pas irradier les tumeur du *grade* I. Elles sont d'ailleurs souvent classées dans les tumeurs cliniquement bénignes et ce que nous savons du danger de l'irradiation du tissu cérébral incline à l'abstention.

.- En ce qui concerne les tumeurs de *grade* II, les indications sont plus discutées. Nous croyons que si, macroscopiquement, l'exérèse de la tumeur a été satisfaisante, l'irradiation post-opératoire n'est pas indiquée.

Le problème est plus discutable s'il existe des doutes sur la qualité de l'exérèse.

Pour notre part, et pour les raisons que nous avons indiquées plus haut, nous pensons que dans ce cas il vaut mieux surseoir à l'irradiation et n'envisager

celle-ci que dans le cas d'une récidive.

Certains auteurs adoptent une attitude intermédiaire en utilisant de petits volumes-cibles. Cette attitude ne nous paraît pas raisonnable : en effet, dans le cas d'une tumeur non évolutive l'irradiation est inutile et peut être dangereuse. S'il s'agit, au contraire, d'une forme évolutive, une telle irradiation est inadaptée et interdit, lors de la récidive, le recours aux agents physiques.

Enfin, l'irradiation est de règle lorsque l'exérèse n'a été que partielle.

-. les *grades* III et IV : personne ne discute les indications de l'irradiation qui doit être systématique.

b - le malade

Deux conditions nous semblent essentiellement devoir être réunies pour que le malade puisse être soumis à l'irradiation :

.- il doit être suffisamment lucide : un état de confusion profonde interdit en pratique une immobilisation satisfaisante durant l'irradiation. Si, de surcroît, le malade est agité l'irradiation est impossible.

.- l'oedème cérébral n'est pas une contre indication formelle : s'il reste modéré il est compatible avec une conduite satisfaisante du traitement : il doit être mené, au moins au début, avec prudence. Dans ces formes, le

recours au mannitol, permet le plus souvent de passer le cap des poussées hypertensives.

Un oedème important et permanent constituait, autrefois, une contre indication classique. L'utilisation du mannitol permet, dans bien des cas, de faire régresser l'oedème de façon durable, de telle sorte que le recours aux agents physiques devient possible.

Actuellement, les cortico-stimulines de synthèse (SYNACTHENE) commercialisées depuis trois ans, éventuellement associées (6) à l'hormone antidiurétique constitue l'agent antioedémateux majeur. Malgré le faible recul que nous avons, nous pouvons dire que son utilisation donne, dans ce domaine, des résultats spectaculaires qui sont d'ailleurs largement exploités par les neurochirurgiens. voir TABLEAU 7.

Il va de soi que l'état général du malade doit être satisfaisant : une élévation de température d'origine périphérique (affection pulmonaire notamment) constitue une contre indication relative et qui peut être transitoire. Par contre, une hyperthermie d'origine centrale interdit l'indication ou la poursuite de l'irradiation.

3° - LA RADIOTHERAPIE

Le taux de mortalité opératoire ou post opératoire (40 % dans les six premiers mois) justifie que l'on aborde ce problème.

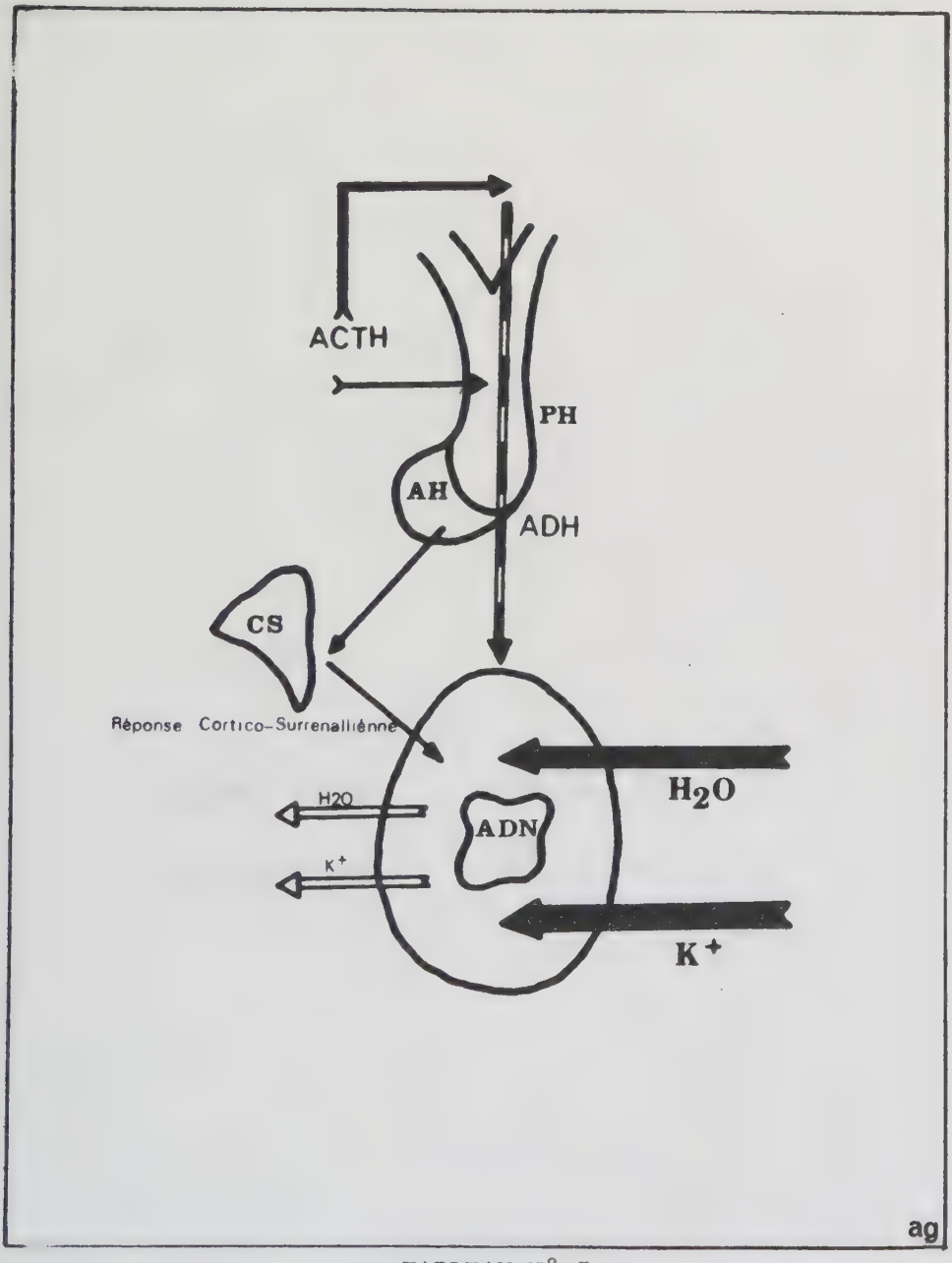
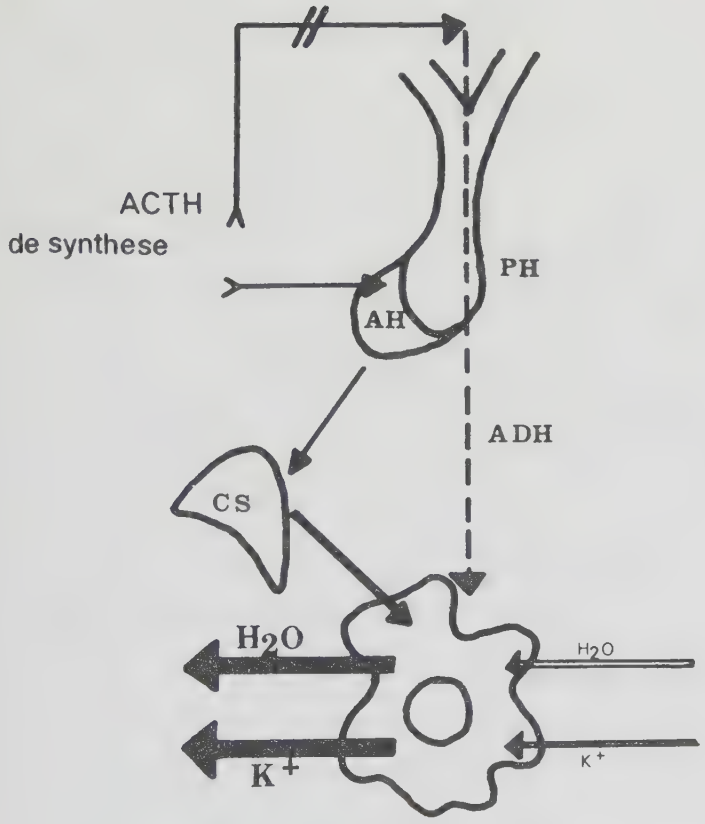


TABLEAU N° 7

Le traitement par les corticoïdes et l'A. C. T. H. paraît indiqué en cas d'oedème cérébral puisqu'il entraîne une sortie d'eau et d'ion potassium de la cellule. Mais il risque d'entraîner une hypersécrétion d'A. D. H. (d'après BERNARD-WEIL).



ag

TABLEAU 7 bis

L'injection d'A. C. T. H. de synthèse (SYNACTHENE) paraît annuler la réaction neuro hydrophysaire si bien que la sortie d'eau et d'ion potassium est supérieure à l'effet A. D. H.

Les expérimentations, dans ce domaine, sont peu significatives et rares :

- Elles sont peu significatives parce que les séries sont courtes et que les critères du choix des malades sont rarement précisés : il semble s'agir le plus souvent de tumeurs jugées inopérables du fait de leur extension et donc "à priori" de très mauvais pronostic.

- Elles sont rares parce qu'il est de règle que la chirurgie constitue l'acte thérapeutique majeur et premier et que les raisons conduisent à l'abstention opératoire contre indiquent aussi l'irradiation.

Schématiquement, trois groupes de malades sont récusés par les chirurgiens:

a - le premier groupe est celui des tumeurs très volumineuses accompagnées d'Hypertension Intracrânienne irréductible et dont l'expérience montre qu'elles ne peuvent relever que de thérapeutiques symptômatiques.

b - le second groupe est celui des tumeurs profondes, inaccessibles ou chirurgien.

c - le troisième enfin est celui des malades porteurs de tumeurs techniquement opérables, siégeant dans des zones hautement fonctionnelles (carrefour gauche) et que les neuro-chirurgiens hésitent à opérer, craignant que des séquelles post-opératoires aggravent les troubles neurologiques.

- : -

Dans l'état actuel des choses, nous avons pensé que la seule façon d'interpréter l'action isolée des radiations ionisantes était de soumettre certains malades des deux derniers groupes à la seule radiothérapie.

Il s'agit donc d'un essai thérapeutique contrôlé d'irradiation à crâne fermé, le choix des malades se faisant par *tirage au sort*. L'introduction des cortico stimulines de synthèse permet actuellement d'entreprendre ces traitements sans risques majeurs d'Hypertension Crânienne.

Lorsque le nombre de cas soumis à ce protocole aura été suffisant, nous entreprendrons l'analyse statistique des résultats pour apprécier l'inefficacité ou l'efficacité de l'irradiation.

Si cette seconde éventualité s'impose il sera intéressant de comparer le taux de mortalité des malades irradiés à crâne fermé à celui, très élevé, des malades soumis à l'association chirurgie d'exérèse-radiothérapie.

B - TECHNIQUES DE TRAITEMENT RADIOTHERAPIQUE

a - Introduction

Deux techniques d'irradiation sont utilisées :

- la curiethérapie interstitielle
- la radiothérapie externe.

b - La curiethérapie interstitielle

Nous n'avons aucune expérience personnelle de l'utilisation des isotopes radioactifs dans le traitement des tumeurs cérébrales.

Disons seulement que deux éléments surtout ont été employés :

- *l'or radioactif* sous forme de grains
- *l'iridium* sous forme de fils.

Cette technique présente, selon nous, un certain nombre d'inconvénients et d'insuffisances :

- l'implantation a lieu durant l'intervention c'est-à-dire qu'elle doit se faire rapidement et dans des conditions malaisées , la dosimétrie étant faite "a posteriori".

- les sources sont placées dans le lit et, éventuellement, dans le reliquat tumoral, la dose délivrée à distance est donc très faible, ce qui va à l'encontre du principe de l'irradiation des larges volumes-cibles.

Les résultats publiés, qui portent toujours sur de petites séries n'incitent guère à adopter cette méthode d'irradiation.

Pour notre part, tous les malades irradiés au Centre Anticancéreux depuis dix ans l'ont été par radiothérapie externe. Elle seule sera envisagée ici.

C - LA RADIOTHERAPIE EXTERNE

Elle se prête particulièrement bien au traitement des tumeurs cérébrales car la boîte crânienne est de forme géométrique simple. L'étude dosimétrique montre qu'il est relativement aisé de délivrer des doses homogènes à l'ensemble ou à une partie du cerveau en ayant recours à des techniques peu complexes et presque reproductibles chez différents malades.

Certains auteurs (33) pensent que le recours à la radiothérapie conventionnelle apporte des résultats thérapeutiques meilleurs. Aucun argument statistique ne permet de l'établir et ce que nous savons de l'action biologique des radiations et de la distribution de l'énergie dans les tissus n'apporte aucune justification à cette opinion.

On peut penser que l'utilisation des hautes énergies apporte quelques avantages :

- Relative protection du cuir chevelu : la réaction locale ne dépasse pas *l'érythème* et la repousse des cheveux est la règle.

- L'absorption d'énergie est relativement faible au niveau des structures osseuses ce qui limite les risques d'osteo nécrose et d'infection (nous en avons toutefois observé 2 cas).

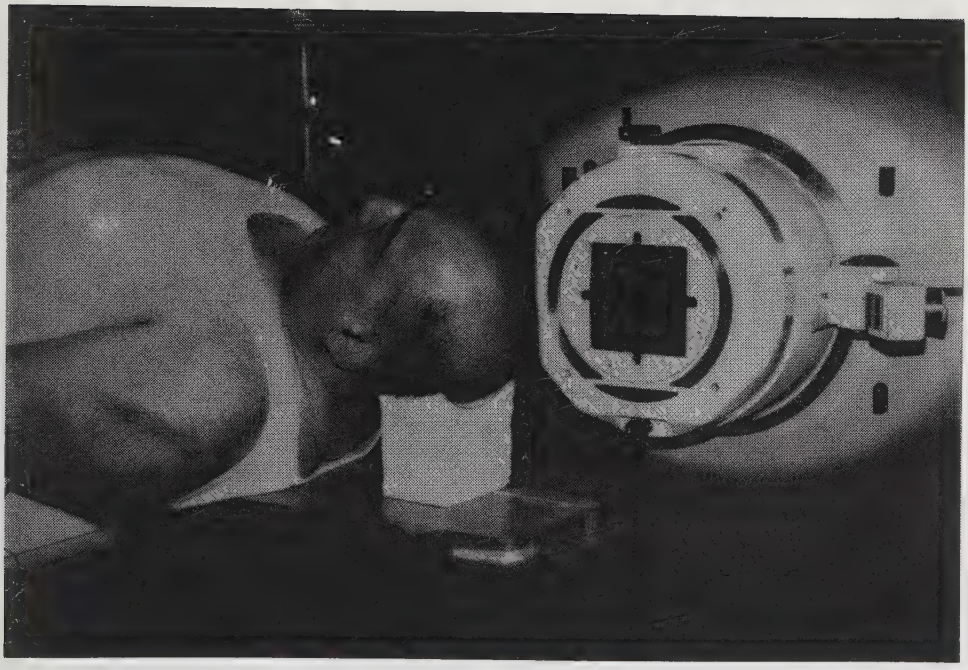


PHOTO N° 1 :

Malade en décubitus dorsal. Une cale en Polystirène, aux dimensions du malade, est placée sous l'occiput de façon à ce que le plan de REID soit perpendiculaire au plan de la table.

PHOTO N° 2 :

Malade en décubitus ventral. Le plan de REID est ici matérialisé par l'équerre.
L'immobilisation latérale peut être obtenue soit par un serre tête, soit par un ruban adhésif que l'on colle latéralement sur la table.

- Balistique plus précise.

- Simplification des techniques.

La grande majorité des auteurs utilise comme nous le rayonnement γ du Cobalt$_{60}$.

Certains ont recours aux rayons X de 4 à 5 Mev produits par des accélérateurs d'électrons. Ce qui, en pratique, n'apporte guère d'avantages.

1° CHOIX DU VOLUME - CIBLE.

Nous nous sommes longuement étendus dans le chapitre concernant la radio sensibilité des tissus tumoraux et péritumoraux sur le caractère infiltrant des des tumeurs cérébrales malignes.

La quasi totalité des auteurs est depuis longtemps d'accord pour soumettre à l'irradiation et dans tous les cas, un important volume cérébral (14 - 44 - 48). Certains estiment même que la *totalité* du cerveau doit constituer le volume-cible (29).

Ce que nous savons du danger de nécrose cérébrale et ce que nous ne savons pas concernant le rôle de l'importance du volume-cible dans ce risque de nécrose nous a incités à rester relativement prudents.

Notre attitude est, en définitive, relativement simple :

- dans le cas d'une atteinte localisée à un hémisphère, la totalité de celui-ci est incluse dans le

volume-cible.

- s'il existe une extension à l'hémisphère controlatéral ou s'il s'agit d'une tumeur centrale, les deux hémisphères sont irradiés en totalité.

2° POSITION DU MALADE DURANT L'IRRADIATION

C'est un problème qui peut paraître accessoire et qui, en fait, a une importance considérable en ce qui concerne la précision de l'irradiation. Il faut, en effet, que la situation du crâne par rapport aux champs d'irradiation soit facilement *reproductible*, que la position du malade soit suffisamment *confortable* pour que ces rapports restent les mêmes pendant toute la durée de la séance. Il faut, enfin, que la boite crânienne soit, autant que faire se peut, immobilisée.

Compte tenu de ces impératifs et des techniques d'irradiation que nous utilisons, nous avons adopté deux positions - standard :

-. le malade est en décubitus dorsal pour les champs frontaux et latéraux.

La ligne de REID doit être perpendiculaire au plan de la table. Ceci est réalisé en confectionnant, à la demande, un repose-tête en polystirène qui épouse la forme de la région occipitale.

-. Le malade est en décubitus ventral pour l'irradiation occipitale.

La ligne de REID est toujours perpendiculaire au plan de la table. S'il s'agit d'un malade agité, il peut être utile de recourir à l'utilisation d'un serre-tête dont les mâchoires s'appuient dans la région pariétale.

Ces deux positions ont l'intérêt de verticaliser de façon stricte la base du crâne, ce qui permet d'irradier les hémisphères tout en respectant les structures de l'étage sous-tentoriel, l'axe du faisceau étant parallèle, dans toutes les incidences, au plan de la base du crâne. PHOTOS 1 et 2.

3° GEOMETRIE DE L'IRRADIATION ET DISTRIBUTION DE L'ENERGIE

Comme nous l'avons précisé plus haut, le but est d'irradier, avec une répartition des doses la plus homogène possible, soit un hémisphère, soit la totalité du contenu crânien sus-tentoriel.

-. Irradiation d'un seul hémisphère.

Il n'est pas question d'utiliser ici une technique standard ; néanmoins, en raison du caractère pratiquement homothétique de la forme du crâne chez les différents sujets, la *balistique* de l'irradiation reste la même dans son principe.

Comme le montre la figure I, nous avons le plus souvent recours à une technique en trois champs. Ces trois champs sont *isodoses:*

- les champs frontaux et occipitaux doivent couvrir la largeur et la hauteur de l'hémisphère (la dimension des champs est d'environ 11 x 10 cm). Sur le trajet du faisceau incident sont interposés des filtres en coin, en général de 30°, de façon à compenser la diminution de l'épaisseur traversée dans la partie latérale du crâne.

Par ailleurs, nous interposons sur le trajet du faisceau, dans sa partie interne, des briques de plomb destinées à limiter parfaitement le champ d'irradiation dans la région de la scissure interhémisphérique.

- le troisième champ, pariétal, doit couvrir la hauteur de l'hémisphère et la totalité de sa longueur. Sa dimension moyenne est de 11 x 16 cm.

Lors de la *mise en traitement*, nous pratiquons systématiquement une *conformation* et les tracés des courbes isodoses du malade.

Dans tous les cas, un contrôle radiographique, en position d'irradiation pratiqué avec la source de $Cobalt_{60}$ permet de vérifier la balistique et, éventuellement, d'y apporter des modifications.

Les deux critiques, mineures, que l'on peut faire à cette technique sont :

- d'une part, le surdosage qu'elle apporte à la surface de l'hémisphère ; mais ce surdosage,

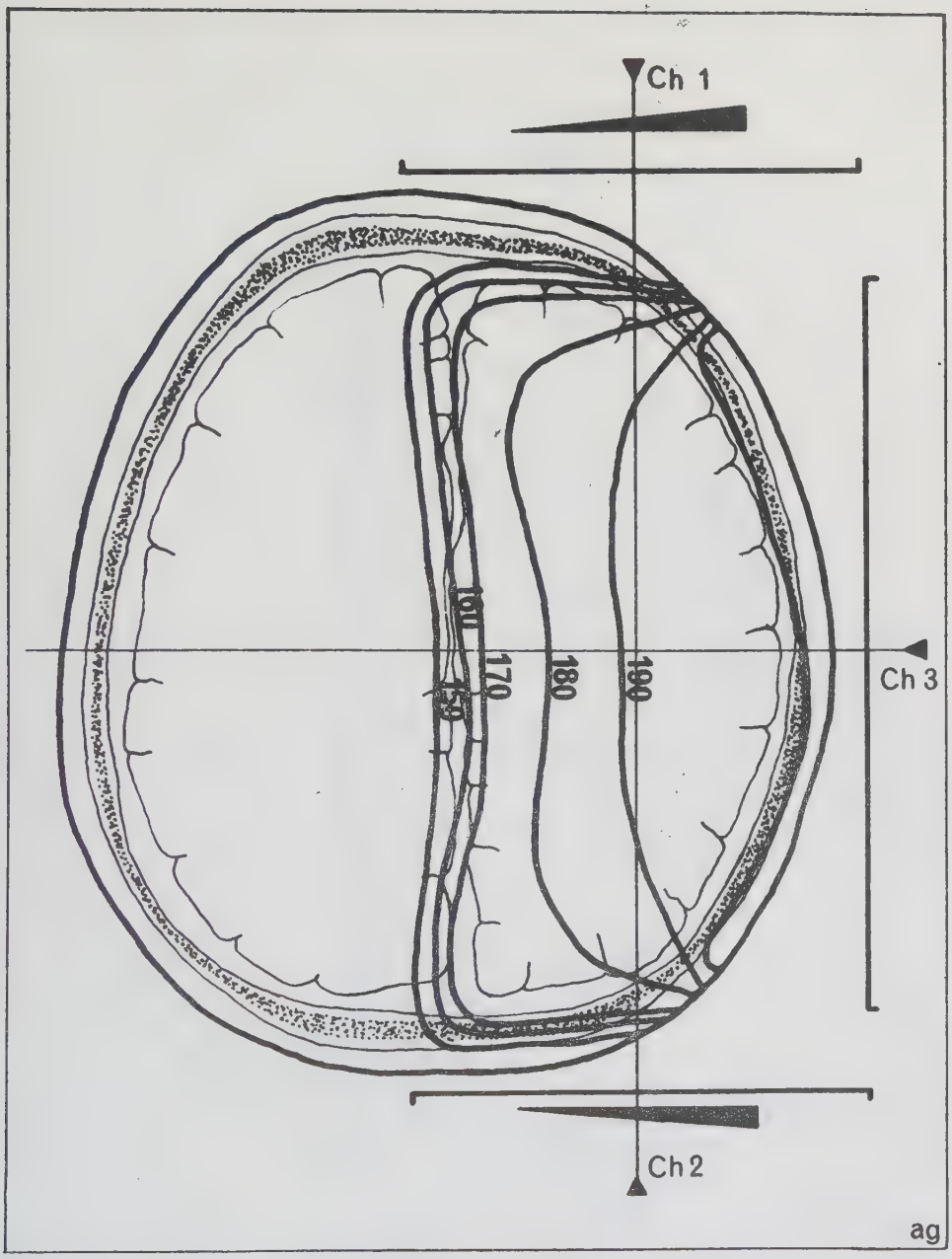
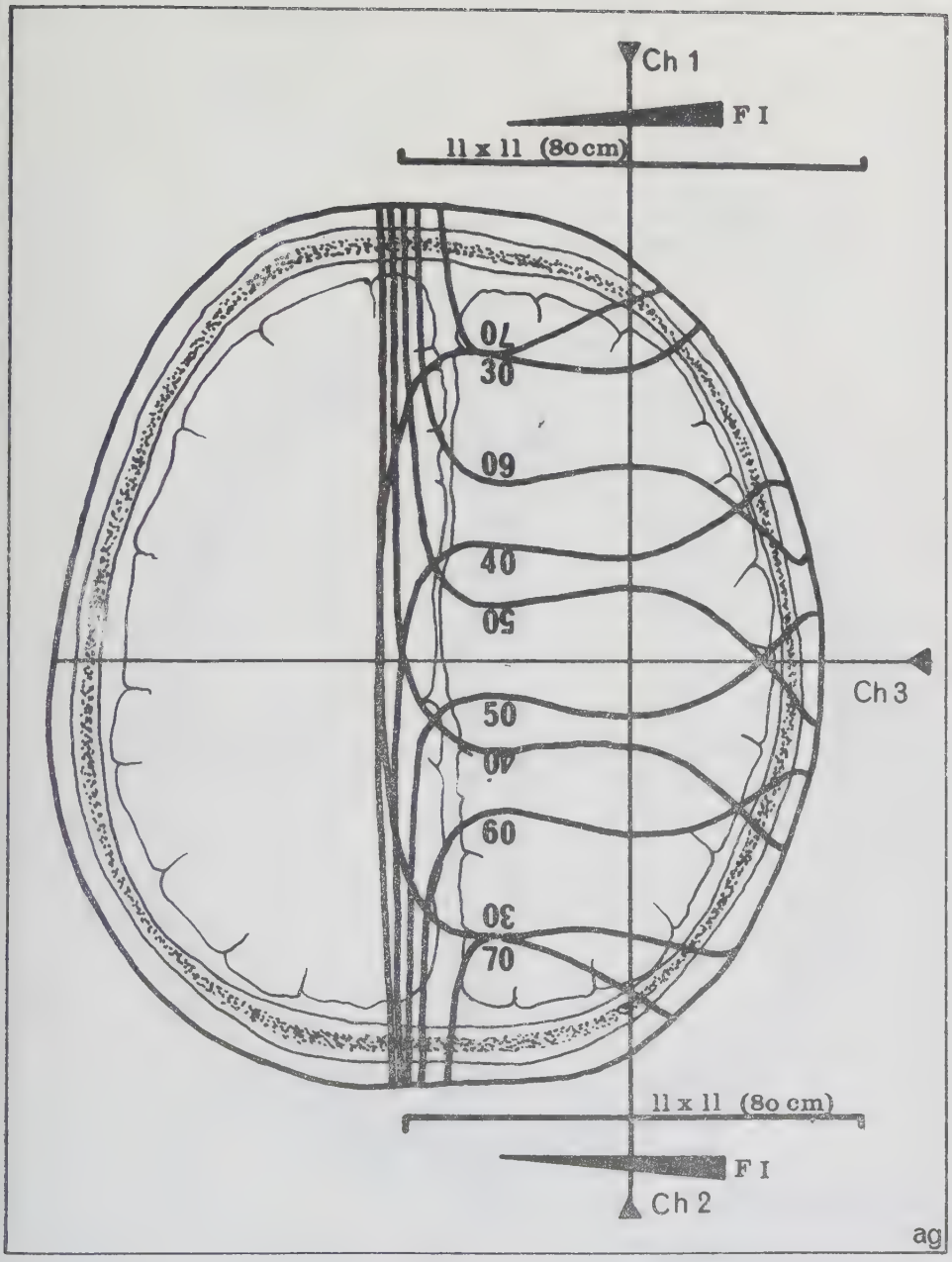


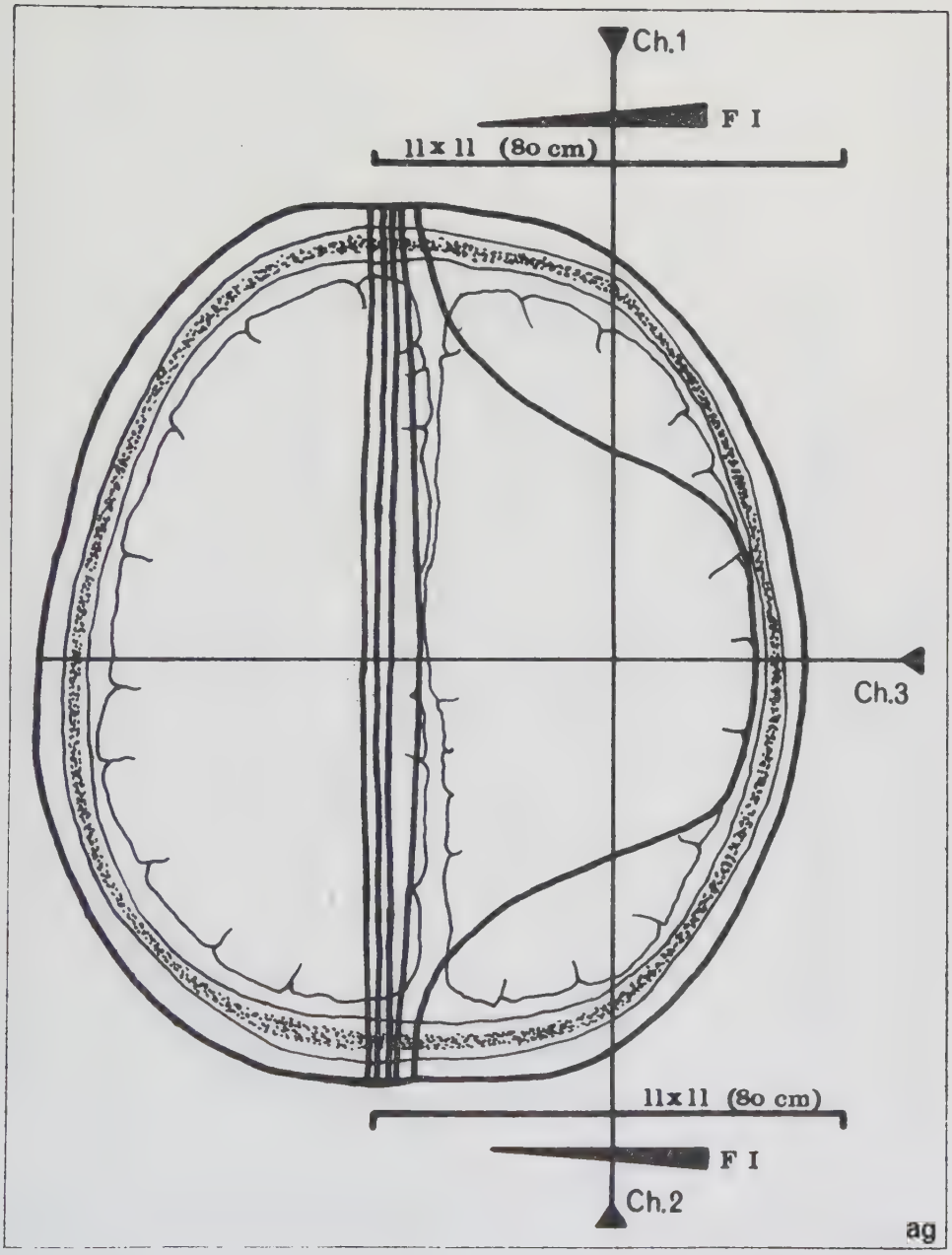
Figure I

IRRADIATION par hautes énergies (Cobalt 60)
Technique à 3 champs : 1 champ frontal + filtre en coin.
1 champ occipital + filtre en coin.
1 champ pariétal.

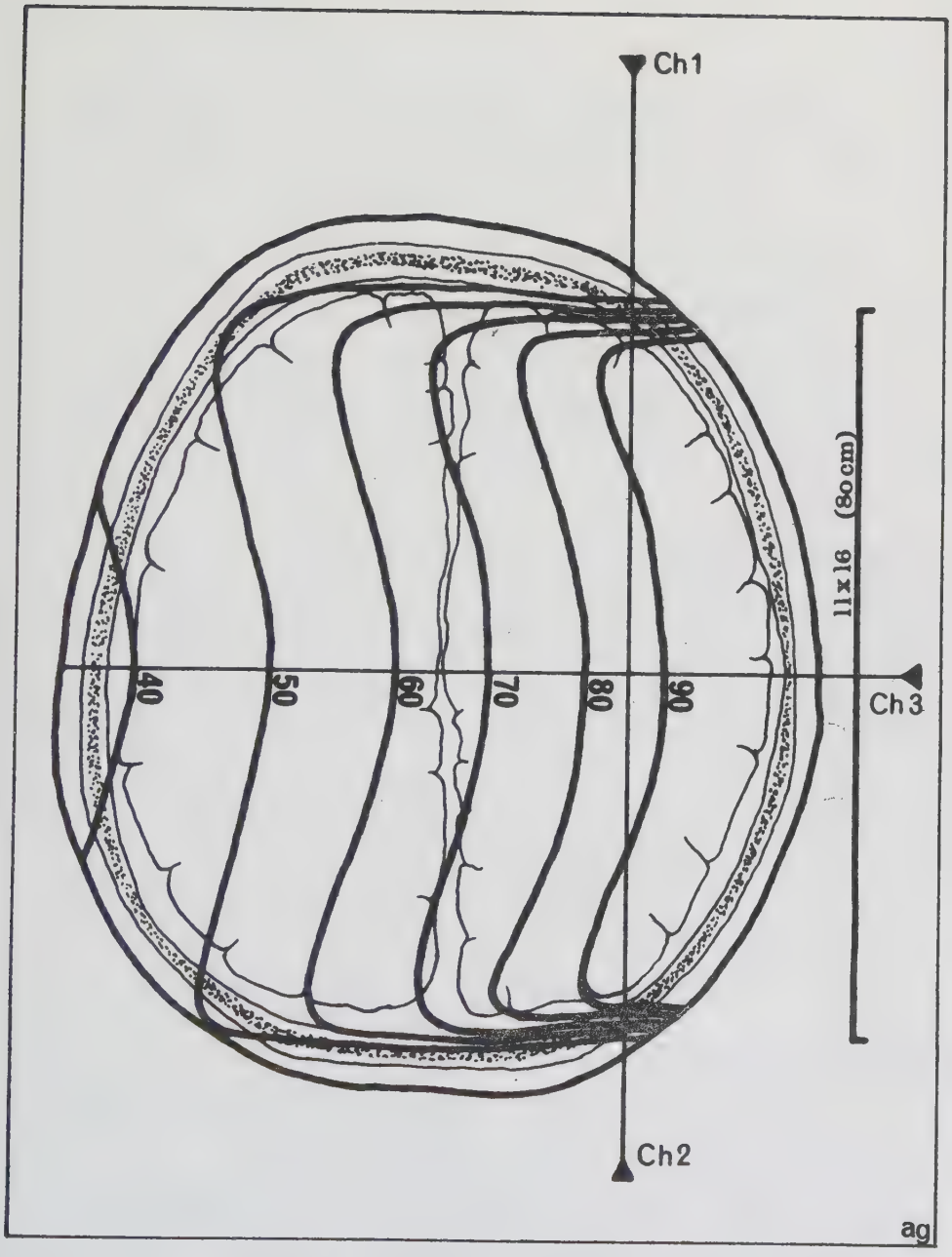
a : Construction de l'isodose terminale. Le rendement à la tumeur est de 150 % .



b : doses amenées par les champs frontaux et occipitaux.



c : Courbes isodoses tracées à partir des doses amenées par les champs frontaux et occipitaux.



d : doses amenées par le champ pariétal.

en fait, n'excède pas 20 % de la dose à l'isodose d'enveloppe, que l'on choisit, en général, au niveau de la scissure interhémisphérique.

- d'autre part, le fait que l'hémisphère controlatéral est irradié par le champ pariétal. Toutefois, la dose dans cette région est comprise 60 % et 40 % de la dose-surface par champ. Ce qui est très au-dessous des doses de tolérance que nous avons citées plus haut.

Par contre, cette technique a le mérite de la simplicité et elle peut être adaptée à l'irradiation des volumes-cibles plus ou moins étendus : ainsi, dans le cas fréquent du refoulement de l'hémisphère contro-latéral par une tumeur volumineuse, il suffit d'agrandir la largeur des champs frontaux et occipitaux en leur faisant subir une translation plus ou moins importante vers l'axe saggital du crâne. Ceci ne modifie pas de façon très appréciable la distribution globale de l'énergie.

-. Irradiation des deux hémisphères.

On a recours à la technique classique en quatre champ orthogonaux isodoses. FIGURE II.

-champs occipital et frontal centrés sur la ligne médiane (dimensions moyennes 11 x 11 cm).

-champs pariétaux (dimensions moyennes 15 x 11). On obtient une distribution de la dose à peu près homogène à l'intérieur du volume)cible d'environ 260 %

de la dose cutanée par champ.

4° DOSES - FRACTIONNEMENT - ETALEMENT

Nous avons déjà posé les bases de ce problème dans la première partie de ce travail et nous avons insisté sur les *doses* et l'*étalement* compatibles avec l'intégrité du tissu supposé sain.

La fourchette entre la dose utile et la dose de tolérance qui, nous l'avons dit, n'est précisée par personne est certainement très étroite. Dans l'ignorance où nous sommes de la valeur des doses utiles, il ne nous semble pas réaliste de fixer ces doses, (*à 500 rads* près) en fonction du type anatomo pathologique comme certains auteurs le proposent (20).

Il nous a paru raisonnable d'adopter une dose totale et un étalement-fractionnement qui se situent à la limite supérieure des doses de tolérance proposées par LINDGREN.

- Les paramètres suivants ont donc été choisis :

- doses TOTALE : *5000 rads*
- étalement : 50 jours
- fractionnement : 5 séances par semaine

Ce plan de traitement a l'avantage de comporter des doses-séances relativement modérées

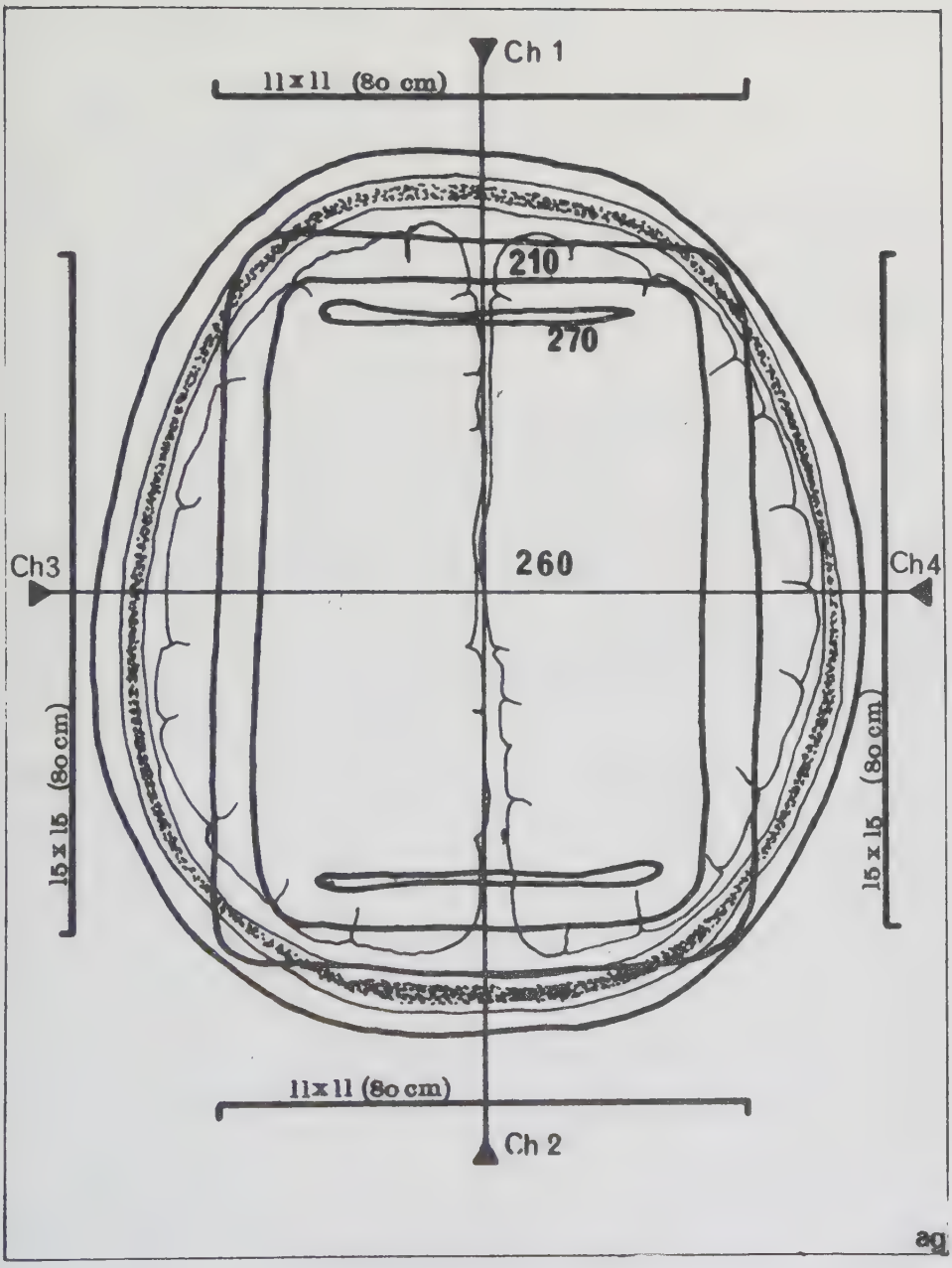


Figure II

Technique d'irradiation à quatre champs orthogonaux isodoses.

Le rendement à la tumeur est ici de 210 %.

(140 *rads* en moyenne).

- En fait, les trois à quatre premières séances comportent des doses plus modérées (50 à 100 *rads*) afin d'éviter une poussée précoce d'oedème cérébral.

- Sur le plan de la tolérance, ce protocole thérapeutique est satisfaisant ; les modifications que nous avons dû y apporter en cours de traitement ont été rares et peu importantes.

- Signalons que certains Centres effectuent des essais d'IRRADIATION CONCENTREE dont le protocole est le suivant :

. 1.700 *rads* en 2 séances de *850 rads* espacés de 48 h.

. 3 semaines après, nouvelle irradiation concentrée suivant le même protocole, ou bien une irradiation fractionnée : 2.700 *rads* en 21 jours.

Grâce au Synacthène, aucun accident grave n'a été signalé pour ce protocole.

CINQUIEME CHAPITRE

RESULTATS THERAPEUTIQUES

Nous avons relevé les dossiers des malades irradiés de 1963 à 1967 au CENTRE ANTI CANCEREUX de TOULOUSE pour des Tumeurs Cérébrales primitives sus-tentorielles. Nous avons réuni au total 60 observations.

1° - LES MALADES :

Tous les malades, à l'exception d'un seul, avaient subi préalablement une exérèse chirurgicale partielle ou macroscopiquement totale de la Tumeur dans le service de Neurochirurgie du Professeur LAZORTHES. La plupart avaient été hospitalisés au préalable dans le service de Neurologie du Professeur GERAUD. Ont été éliminés les malades ayant reçu une dose inférieure à 800 *rads* et qui ne peuvent être considérés comme ayant été irradiés utilement.

Parmi ces 60 malades, nous en avons éliminé 4 : deux ayant été perdus de vue et deux autres ayant une observation incomplète, c'est-à-dire sans résultat anato-mo-pathologique.

Au total, 56 dossiers étaient exploitables :

a - Répartition en *grades*

GRADE IV : Nous avons relevé 33 tumeurs du *grade* IV dont :

28 *glioblastomes polymorphes*
3 *gliomes* très malins
1 *glioblastome anaplasique*
1 *réticulo sarcome syncytial*

- trois malades de cette série sont encore en vie : il s'agit de 3 malades porteurs de *glioblastomes polymorphes.*

GRADE III: Nous avons relevé 16 tumeurs de *grade* III dont :

7 *astrocytoglioblastomes*
6 *astrocytomes*
2 *astrocytomes anaplasiques*
1 *gliome oligo dendrocytaire*

GRADE II : Nous avons relevé 6 tumeurs de *grade* II dont :

2 *astrocytomes fibullaires*
1 *spongioblastome polaire*
1 *astrocytome protoplasmique*
1 *astrocytome spongioblastique*
1 *gliome oligodendrocytaire.*

GRADE I : 1 astrocytome fibrillaire pancicellulaire

b - le siège de la tumeur

tumeurs frontales : 11
tumeurs pariétales : 4
tumeurs temporales : 18
tumeurs occipitales : 1

SURVIES & LOCALISATIONS (56 cas exploitables)

LOCALISATIONS	SURVIES MOYENNES DES MALADES DECEDES (mois)		REMARQUES
	Après chirurgie	Après R θ	
OCCIPITALE (1)	1,5	0	DECEDE
FRONTO-PARIETALES (6)	5,4	4	1 VIVANT > 5 ANS 1 VIVANT > 4 ANS
FRONTO-TEMPORALES (2)	8	5,8	TOUS DECEDES
PARIETO-OCCIPITALES (6)	10	8	TOUS DECEDES
TEMPORO-OCCIPITALES (3)	10	7,6	TOUS DECEDES
TEMPORO-PARIETALES (5)	11,5	8,3	2 DECEDES > 1 AN

AG

TABLEAU N° 8

SURVIES & LOCALISATIONS (56 cas exploitables)

LOCALISATIONS	SURVIES MOYENNES DES MALADES DECEDES (mois)		REMARQUES
	Après chirurgie	Après R θ	
FRONTALES (11)	14,2	9,8	1 VIVANT > 3 ANS 1 DECEDE > 3 ANS 1 DECEDE > 2 ANS 1 DECEDE > 1 AN
PARIETALES (4)	18	15	TOUS DECEDES
TEMPORALES (18)	10	8,1	1 VIVANT > 6 ANS 1 VIVANT > 5 ANS 1 VIVANT > 3 ANS 1 DECEDE > 4 ANS 1 DECEDE > 2 ANS

AG

TABLEAU N° 8

tumeurs fronto-pariétales : 6
tumeurs fronto-temporales : 2
tumeurs pariéto-occipitales 6
tumeurs temporo-occipitales : 3
tumeurs temporo-pariétales : 5

c - L'état général du malade

L'état général de nos malades était, dans la majorité des cas, satisfaisant puisque les services de neurologie ou de neurochirurgie ne nous ont adressé que ceux qui étaient en état de supporter une irradiation. C'est ce qui explique que la majorité des malades ait subi une irradiation menée à des doses tumoricides (6 malades seulement ont reçu des doses inférieures à 4.000 *rads*)

2° - ETUDE DES SURVIES

Nous envisageons les survies, d'une part en fonction des localisations, d'autre part en fonction du *grade*.

a) Survie et localisation

Elles sont résumées dans les tableaux 8 et 8 bis.

Pour chaque localisation, le nombre des malades est trop restreint pour que l'on puisse tirer des arguments statistiques. Notons seulement que, dans notre série, les meilleurs résultats semblent avoir été observés pour les tumeurs frontales et les tumeurs pariétales.

b) Survie et grade

Nous n'avons retenu que les malades présentant un *grade* III ou IV. Le nombre d'observations concernant les *grades* I et II étant trop restreint (TABLEAU 9)

Notons qu'en ce qui concerne le *grade* IV, sur 33 malades, 4 ont vécu plus de 3 ans.

Pour le *grade* III, sur 16 malades, 4 également ont vécu plus de 3 ans. Ces résultats peuvent paraître médiocres, mais nous verrons dans la discussion qu'ils sont, dans l'ensemble, meilleurs que ceux publiés par d'autre auteurs.

3° - DISCUSSION

a - Espérance de survie

Nous avons insisté dans les premiers chapitres sur le caractère aléatoire des données anatomo-pathologiques et sur la confusion terminologique qui a compliquée ce travail et que nous retrouvons dans les publications consultées. Dès lors, la comparaison des différentes séries de malades pourrait être artificielle, d'autant qu'elles sont, en général, courtes (Tableau 9).

C'est la raison pour laquelle nous n'avons pu opposer à nos cas que trois séries relativement récentes.

En ce qui concerne le *grade* IV, nos résultats comparés montrent que le taux de mortalité à un an est

ESPERANCE DE SURVIE

Grade IV

	> 1 AN	> 2 ANS	> 3 ANS
CRAC TOULOUSE	20%	16,6 %	13%
HOPITAL DE LA TIMONE	42%	9%	4%
INSTITUT GUSTAVE ROUSSY	32%	7,4%	3%
ANDERSON HOSPITAL	44%		13%

Grade III

CRAC TOULOUSE	40%	33%	26%

Grade III + IV

CRAC TOULOUSE	26%	22%	18%
INSTITUT GUSTAVE ROUSSY	37,5%	12,2%	6,6 %

AG

TABLEAU N° 9

élevé : 80 %.

Mais, à 3 ans, 13 % des malades sont encore en vie, ce qui est identique aux meilleures statistiques et bien supérieur à celles de l'Institut GUSTAVE ROUSSY et l'Hôpital de la TIMONE : nos malades meurent vite, mais "ils meurent moins".

- En ce qui concerne les *grades* III le taux de survie est deux fois plus élevé que celui des *grades* IV.

- Enfin, en ce qui concerne la totalité des *grades* III et IV, on retrouve un taux de survie à 3 ans relativement élevé.

Les pourcentages que nous avons cités n'ont, comme ailleurs, qu'une valeur d'indication. Néanmoins, on peut dire que, pour nos malades, nos résultats sont au moins aussi bons que ceux des meilleures statistiques.

b - Survie-qualité de l'intervention.

Un facteur important, intervenant dans la survie paraît être la qualité de l'intervention chirurgicale TABLEAU 10.

En fait, cette notion doit être interprétée avec prudence car la qualité de l'exérèse dépend, en premier lieu, de la localisation et de l'extension, c'est-à-dire de la tumeur elle-même. Ceci ne fait que reposer le problème de l'efficacité respective de l'intervention, de l'irradiation et de leur association.

SURVIE - QUALITE de L' INTERVENTION

EXERESE COMPLETE > 25, 5 MOIS

EXERESE INCOMPLETE > 9, 2 MOIS

AG

TABLEAU N° 10

CONCLUSION

Tout au long de ce travail, nous avons évoqué les incertitudes, le manque de connaissances et les confusions concernant les bases mêmes et les principes du traitement des tumeurs cérébrales malignes.

- Du point de vue histologique, le polymorphisme cellulaire et les divers états de différenciation dans un même fragment et, à plus forte raison, dans une tumeur conduisent à des interprétations différentes.

- Pour les mêmes raisons, les classifications anatomo-pathologiques sont nombreuses, mais aucune ne satisfait à la fois l'histologiste et le thérapeute.

- Par ailleurs, l'examen des pièces opératoires ne donne pas de renseignements sur la qualité réelle de l'intervention car, dans la règle, l'extension microscopique déborde largement les limites de l'exérèse.

- Les explorations radiologiques et isotopiques donnent des indications de premier plan sur la localisation et la nature de la tumeur, mais, pas plus que l'examen anatomo-pathologique, elles ne renseignent correctement sur l'extension microscopique.

- La réponse cellulaire à l'irradiation est mal connue : "in vitro" la plupart des tumeurs cérébrales malignes sont parfaitement radio-résistantes. Par contre, les vérifications anatomiques "post-mortem" des cancers

irradiés montrent la possibilité, dans certains cas, de stérilisation tumorale.

- Dans cette confusion, il résulte qu'il n'est pas possible d'attribuer avec certitude les résultats heureux à l'exérèse ou à l'irradiation, d'autant que persiste la règle de l'association radio-chirurgicale.

- Les essais thérapeutiques que nous avons entrepris et qui doivent se poursuivre pendant plusieurs années nous permettront peut-être de lever cette incertitude.

- En ce qui concerne notre série, nos survies comparées sont relativement favorables et nous pouvons espérer que la rigueur apportée à notre technique d'irradiation a contribué à ce résultat

Toutefois, chez nous comme ailleurs, en raison de la mortalité opératoire, les taux de survie sont parmi les plus mauvais de la thérapeutique cancérologique.

- Compte tenu des possibilités thérapeutiques actuelles, le seul espoir d'améliorer les survies réside dans la recherche d'une meilleure distribution des indications respectives de la chirurgie et de la radiothérapie.

C'est dans cette perspective que le service de Radiothérapie du CENTRE ANTI CANCEREUX a entrepris des essais thérapeutiques.

Si, comme nous l'espérons, cette recherche permet de conclure à une efficacité suffisante de la seule irradiation permettant de restreindre les indications de la chirurgie d'exérèse, nous aurons amélioré le pronostic de cette affection en nous libérant de la mortalité opératoire qui grève encore le pronostic redoutable des Tumeurs Cérébrales Malignes primitives sus-tentorielles.

Vu le Président de Thèse

P. MARQUES

Vu et permis d'imprimer
Toulouse, le 9.12.1971

Le Président du Conseil
de l'Université PAUL-SABATIER

L. LARENG

BIBLIOGRAPHIE

1 - ABBATUCCI J.S.
TECHNIQUE DE TELECOBALTHERAPIE RADICALE.
Annales de Radiologie. L'EXPANSION - 88 - 1968

2 - AURAUX M. et HAEGEL P.
EMBRYOLOGIE. TRAVAUX PRATIQUES et ENSEIGNEMENT DIRIGE -
FASCICULE III - 2° ANNEE.

3 - BAILEY P.
Cellular types in primary tumors of the brain.
CYTOLOGY AND CELLULAR PATHOLOGY of THE NERVOUS SYSTEM.
ED. PENFIELD. 3. 905, 1932.

4 - BAILEY P., ARNOLD A. and HARVEY R.A.
Intolerance of primate brain stem and hypothalamus to conventional and high energy radiations.
NEUROLOGY - 4 - 575, 1954.

5 - BAILEY P. and CUSHING H.
A classification of the tumors of the glioma group on a histogenetic basis with a correlated study of prognosis.
J.B. Lippincott Co, Philadelphia 1926.

6 - BERNARD-WEIL E.
Traitement complémentaire endocrinien des Tumeurs cérébrales
Acta Radiol vol. 8. fascicule 1-2. 126, 1969.

7 - BIMES Charles :

Système Nerveux. HISTOLOGIE et ORGANOGENESE.

A.C.E.M.T.

8 - BINGAS B. und ZÜLCH K.J.

Epidurale Sarcome des Spinalkanals.

Acta neurochir., 12, 1964.

9 - BODEN G.

Radiation myelitis of the cervical spinal cord,

Brit. J. Radiol., 21, 464, 1948.

10 - BOUCHARD J.

Radiation therapy of tumors and disease of the Nervous System.

LEA and FEBIGER - PHILADELPHIA. 1966.

11 - BOUCHARD J. and PEIRCE C.B.

Radiation therapy in the management of neoplasms of the central nervous system, with a special note in regard to children : Twenty years'experience.

Amer. J. Roentgen., 84, 610, 1960. 1939 - 1958.

12 - BRU A., CARSALADE Ch., MATERRE P., ROBERT M. et THALAMAS B.

Dosimétrie graphique en Cyclo-Cobalthérapie.

J. E. R. Tome 40 N° 10 (pp. 616 - 617) 1959.

13 - CHASE N.E. ATKINS H.L. and Coll.

Interstitial irradiation of brain tumours with Irridium 192

Radiology 77, P. 842-843. Nov. 1961.

14 - CONCANNON J.P., KRAMER S. and BERRY R.
The extent of intracranial gliomata at autopsy and its relationship to techniques used in radiation therapy of brain tumors.
Amer J. Roentgen., 84, 99, 1960.

15 - DEL HORTEGA RIO P.
Estructura y sistematisación de los gliomas y paragliomas.
Arch. espaň. Oncol. 2, 411 (1932).

16 - DIBDEN F.A.
Radiotherapy of Brain Tumours.
Journal of the college of Radiologist of Australia. Vol. 6 n°2 - pp. 122 - 129. Déc. 1962.

17 - DRAKE C.G., PFALZNER P.M. and LINELL E.A.
Intracavitary irradiation of malignant brain tumours.
J. Neurosurg. 20 - 5 p. 428 - 434. 1963.

18 - EARLE K.M., REUTSCHLER E.H. and SNODGRASS
Primary intracranial neoplasm. Prognosis and classification of 513 verified Cases.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 16.321, 1957.

19 - EVANS, WINSTON R.
Histological appearances of Tumors.
E. LIVINGSTONE - 403, 404, 1966.

20 - FLETCHER GILBERT H.
Texbook of Radiotherapy.
Lea and Febiger. PHILADELPHIA - 247, 1967.

21 - GOTT U., GROTE W. and WULLEWEBER R.
Experiences with urea an agen to reduce intracranial pressure.
Lagembecks, Arch. Klin, Chir. 1962, P. 288.

22 - GULOTEN G.B. de
La radiothérapie des tumeurs cérébrales à propos de 50 observations.
Thèse Marseille 1956.

23 - HARDER W.A.
Zur pathologischen Anatomie und Pathogenese des Röntgenspätschadens des Zentralnervensystems.
Untersuchungen am Kaninchenhirn.
Inaugural-Dissertation an der Universität Köln 1965.

24 - HEPPNER F. and KIEMATH D.E.
Local chemotherapy in cerabral tumours.
Acata neurochir.11-2 - p. 287 - 293 - 1963.

25 - JACOB P. et ABATUCCI J.S.
Perspective en radiothérapie, à partir de certaines acquisitions récentes en radiobiologie expérimentale.
J.E.R. Tome 45, n°1 - 2, pp. 59 - 64. 1964.

26 - KERNOHAN J.W. and SAYRE G.G.
Tumours of the central nervous system.
Armed Forces Inst. of Pathology, Washington 1952.
MABON R.F., SVIEN H.J. and ASSON A.W.
A simplified classification of the gliomas.
Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 24, 71 - 1949.

27 - KOTHE W. and RIGHTER H.H.
"Zur Brognose und Therapy der Glioblastoma Multiforme".
Psychiat. Neurol. Medi. Psychol. (Lpz)
p. 276 - 283. - 15/6-7 1963.

28 - KRAMER S.
Tumor extent as a determining factor in Radiotherapy of glioblastomas.
Acta Radiol. col. 8 fascicule 1-2, III, 1969.

29 - LAMPE I.
In Progress in Radiation Therapy.
New-York, Grune & Stratton, p. 224 - 1958.

30 - LEGRE J., AMALRIC R., et PADAUT J.
L'Irradiation des glioblastomes multiformes.
Acta Radiol. vol. 8-fascicule 1-2 - 118, 1969.

31 - LEGRE J., CLEMENT J.P., HUGUET J.F. et de GULOTEN G.
Considérations sur les résultats du traitement post-opératoire, des tumeurs cérébrales, par les rayons X. et Gamma.
J.E.R. Tomme 44, n° 1 - 2, p. 145 - 1963.

32 - LEY A., GUITARD J.M. and OLIVERAS C.
Surgical management of intracranial gliomas.
J. Neurosurg. 19, pp. 365 - 374 - 1962.

33 - LINDGREN M.
On tolerance of brain tissue and sensivity of brain tumors to irradiation.
Acta Radiol., supp. 170, 1958.

34 - LOWENBERG-SCHARENBERG K. and BASSET R.C.
Amyloid degeneration of human brain following x-ray therapy.
J. Neuropath. Exp. Neurol., 9, 93, 1950.

35 - LUSE S.A.
Electron microscopic studies of brain Tumors.
Neurology 10, 881, 1960.

36 - MASSON P.
TUMEURS HUMAINES - MALOINE 1956.
Médullo-épithelium et nevraxe 719 - 804.
Classification des tumeurs nevraxiales 808 - 809.

37 - MATERRE P.
A propos de 70 tumeurs cérébrales irradiées par Télé - Cobalt.
Diplôme national d'Electro-Radiologie.
C.R.A.C. Toulouse de 1958 à 1963.

38 - PENFIELD W.
The classification of gliomas and neuroglia cell types.
Arch. Neurochir. 26 - 745. 1931.

39 - PENNYBACKER J. and RUSSELL D.
Necrosis of the brain due to radiation therapy. Clinical and pathological observations.
J. Neuro . and Psychiat., 11,183, 1948.

40 - PLANIOL T.
La gamma-encéphalographie.
Revue du praticien, Tome 13, n° 30, p. 3625.

41 - REBOUL J., DELORME G., MAS J.P. et TAVERNIER J.
Radiothérapie des gliomes sustentoriels de l'adulte (à propos de 357 observations).
Annales de Radiologie n° 551 - pp. 387 - 402 - 1963

42 - RICHMOND J.J.
Voir RAVEN R.W. Tome 5 - p. 375.

43 - SCHOLZ W.
Discussion des rapports sur le système nerveux central.
Acta med. belg. Extrait du III. Congr. International de Neuropathologie pp. 272 - 277. 1957

44 - SWYNGEDAU J., LANE E. et GIAUX G.
Traitement radiothérapique complémentaire des tumeurs cérébrales.
J.E.R. 38, p. 820. 1957.

45 - TAKAO HOSHING and KEIJI SANO
Radiosensitization of malignant brain tumours with Bromouridine.
Acta Radiol. vol. 8 - fascicule 1-2-15. 1969

46 - TODD I.D.H.

Choise of volume in the X. Ray treatment of supratentorial gliomas.

Br. J. of Radiology, pp. 645 - 649. sept. 1963.

47 - WACHOWSKI T.J. and CHENEAULT H.

Degenerative effects of large doses of roentgen rays on the human brain, Radiology, 45, 227, 1945.

48 - WEICLMANN F. and FRUHAUF K.

The problem of the surgical treatment of glioblastoma multiforme.

Psychiat. Neurol. Med. Psychol. 15 - 1 - p. 13 - 20 1963.

49 - ZÜLCH K.J.

Hirngeschwülste im Jugendalter.

Zbl. Neurochir. 5, 238 - 1940.

50 - ZÜLCH K.J.

Über die geschichtliche Entwicklung und den heutigen Stand der Klassifikation der Hirngeschwülste unter besonderer Berücksichtigung der Gliome (Übersichtsreferat).

Zbl. Neurochir. 4, 251. 1939.

51 - ZÜLCH K.J.

BIOLOGY and morphology of glioblastoma multiforme.

Acta Radiol. vol. 8. fascicule 1-2-65, 1969.

52 - ZÜLCH K.J. and WOOLF A.L.
Classification of brain tumors.
Acta Neurochir. Suppl X.
Springer Verlag, WIEN. 1964

53 - ZULCH K.J. and WECHSLER W.
Pathology and classification of gliomas.
Progress in Neurological Surgery.
Karger - BASEL - 1968.